



TITLE:

# Regorafenib suppresses sinusoidal obstruction syndrome in rats( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Okuno, Masayuki

---

CITATION:

Okuno, Masayuki. Regorafenib suppresses sinusoidal obstruction syndrome in rats. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19587>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	奥野 将之
論文題目	Regorafenib suppresses sinusoidal obstruction syndrome in rats （レゴラフェニブはラット類洞閉塞症候群を緩和する）		
（論文内容の要旨）			
<p>【背景】近年の化学療法の進歩により、大腸癌肝転移は当初切除不能であっても、その後の化学療法によって切除可能となり、切除後の治癒が期待できるようになってきた。しかしながらオキサリプラチンを用いた化学療法では、類洞内皮細胞障害を主体とする、類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome, SOS）と呼ばれる特有の薬剤性肝障害を引き起こすことがある。SOSは肝切除後の早期再発や術後合併症との関連が報告されており、大腸癌肝転移に対する集学的治療において克服すべき課題の一つであるが、その予防法は確立されていない。レゴラフェニブは VEGFR1/2/3 や PDGFR、c-KIT、RET、FGFR 等に作用するマルチキナーゼ阻害薬で、ヒトの進行再発大腸癌に有効性を示した初めての低分子化合物である。これまでにマルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブのラット SOS モデルに対する有効性が報告されていることから、レゴラフェニブがモノクロタリン（MCT）誘導性ラット SOS モデルに与える影響について検討した。</p> <p>【方法】ラットを 2 群に分け、レゴラフェニブ群では MCT 投与の 36、12 時間前にレゴラフェニブ（6mg/kg）を、コントロール群では同量の溶媒を投与した。SOS の最重症期である MCT 投与 48 時間後に肝組織と血液を採取し、評価した。類洞内皮細胞を免疫染色、電子顕微鏡を用いて評価した。肝切除後の残肝機能を評価するため、それぞれの群で 30%部分肝切除を行い、生存率を比較した。</p> <p>【結果】肝組織においてコントロール群では、類洞拡張、類洞内出血、肝細胞壊死、中心静脈内皮傷害といった SOS に特徴的な病理像を示したが、レゴラフェニブ群ではこれらが抑制されており、SOS スコアは治療群で有意に低かった。免疫染色では rat endothelial cell antigen-1 の染色性がコントロール群で有意に不良であった。電子顕微鏡像において、コントロール群では類洞内皮細胞の類洞壁からの脱落や Disse 腔の拡大がみられたが、レゴラフェニブ群ではこれらが抑制されていた。30%肝切除後の 7 日間生存率はレゴラフェニブ群で有意に良好であった（26.7%対 6.7%, P&lt;0.05）。レゴラフェニブ群ではザイモグラフィーの結果、SOS の進展に重要な役割を果たす MMP-9 の活性が有意に抑制されており、ウエスタンブロットでは、MMP-9 の活性に必要な extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化が有意に抑制されていた。</p> <p>【考察】レゴラフェニブは SOS の進展を促進する因子である MMP-9 の活性化および MMP-9 の活性化に必要である ERK のリン酸化を有意に抑制し、ラット SOS を緩和した。レゴラフェニブは単剤投与にて進行再発大腸癌に有効性を示し、ヒトで臨床応用されている薬剤である。本研究の結果から、レゴラフェニブは臨床現場において、その抗腫瘍効果に加え、オキサリプラチンとの併用によって、SOS を予防する有効な治療戦略となる可能性が示唆された。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>近年の化学療法の進歩は、切除不能な大腸癌肝転移の治療成績を著明に改善したが、オキサリプラチン投与後に類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome, SOS）と呼ばれる薬剤性肝障害を発症することがある。SOS は肝切除後の早期再発や術後合併症と関連することから、克服すべき課題の一つである。</p> <p>本申請者は進行再発大腸癌に対して実臨床で使用されているマルチキナーゼ阻害薬であるレゴラフェニブが SOS に与える影響についてモノクロタリン（MCT）誘導性ラットモデルを用いて検討した。</p> <p>レゴラフェニブ投与により SOS に特徴的な病理像は緩和され、免疫染色および電子顕微鏡像では、類洞内皮細胞の脱落が抑制されていた。SOS ラットに対する 30%肝切除後の生存率はレゴラフェニブ投与により有意に改善した。また、レゴラフェニブ投与は SOS の進展を促進する因子である MMP-9 の活性およびその活性化に必要である ERK のリン酸化を有意に抑制した。MMP-9 の活性化抑制が類洞内皮細胞の類洞壁からの脱落を緩和したと考えられた。</p> <p>これらの結果から、レゴラフェニブの前投与は SOS を緩和し、肝切除後の肝機能維持に寄与する可能性が示された。</p> <p>以上の研究は、レゴラフェニブの SOS 抑制効果の解明に貢献し、大腸癌の集学的治療の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 2 月 12 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			